

Uso delle eparine nei pazienti adulti con COVID-19

Ultima versione: 13/05/2021

(Precedenti versioni: 11/04/2020; 24/11/2020)

<p>Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.</p>	
<p>Per quali pazienti sono raccomandabili?</p>	<p>L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi tromboembolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni.</p> <p>Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia ai pazienti ricoverati, sia ai pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA utilizzando le dosi profilattiche.</p> <p>Non esistono ad oggi evidenze solide/dati sufficienti per raccomandare un uso routinario di dosi intermedie o terapeutiche di EBPM in alternativa alle dosi profilattiche nei pazienti COVID-19 ricoverati e classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, in assenza di evidenza di manifestazioni tromboemboliche in atto. In tale setting l'utilizzo di dosi intermedie o elevate potrà essere deciso caso per caso in rapporto al quadro clinico del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del bilancio fra i benefici e i rischi o avvenire nell'ambito di studi clinici.</p> <p>In presenza di manifestazioni tromboemboliche sospette o confermate si dovranno utilizzare le EBPM o le eparine non frazionate a dosaggio terapeutico e per i tempi opportuni da definire caso per caso.</p> <p>Per quanto riguarda l'eventuale proseguimento a domicilio della tromboprofilassi con EBPM dopo la dimissione, le evidenze disponibili in letteratura sono ancora troppo limitate per poterne raccomandare o meno l'utilizzo, anche se dati preliminari da studi retrospettivi sembrano suggerirne l'impiego in pazienti ad altro rischio, valutando attentamente, caso per caso, il benefico/rischio.</p>
<p>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</p>	<p>La dose utilizzata dipenderà comunque dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente e dovrà tenere conto di quanto indicato nella scheda tecnica del singolo farmaco.</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza?</p>	<p>Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati, possono quindi essere prescritte a carico del SSN dal MMG o da qualsiasi specialista del SSN e possono essere distribuite sul territorio secondo le modalità stabilite a livello regionale.</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica)</p> <p>Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>

<p>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</p>	<p>Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group):</p> <ul style="list-style-type: none"> • non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19. • non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela in associazione con farmaci antiaggreganti. <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p>
---	---

Inquadramento

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina; esiste in commercio anche un'eparina di sintesi: il fondaparinux. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nella terapia della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

I farmaci con l'indicazione registrata per l'uso profilattico nei pazienti non chirurgici sono:

- Enoxaparina
- Parnaparina
- Fondaparinux

Tutte le EBPM (estrattive o sintetiche) hanno l'indicazione per il trattamento della trombosi venosa. Enoxaparina e bemiparina anche per il trattamento dell'embolia polmonare.

Per tutte le indicazioni i dosaggi sono presenti in scheda tecnica.

Infine le eparine non frazionate sono indicate per la profilassi e la terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

Razionale

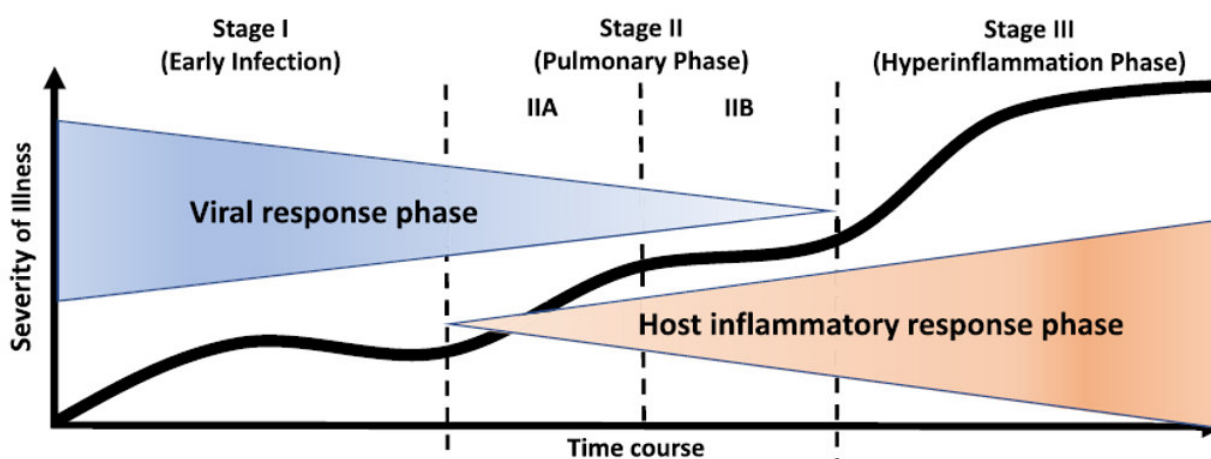
Il decorso clinico del COVID-19 si articola in 3 distinte fasi:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza dei classici sintomi simil influenzali (malessere generale, febbre, tosse secca, ecc.). I casi in cui l'infezione si risolve in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia (fase IIA), ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica (fase IIB).
3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che associato ad altri fattori quali l'immobilità, l'iperreattività piastrinica, e un possibile effetto trombogeno diretto del virus, possono rappresentare un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata

un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc. Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematocimico è simile a quello della linfoistocitosi emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

In particolare, complicanze trombotiche microvascolari e macrovascolari, inclusi tromboembolismi venosi (VTE) e arteriosi, sono manifestazioni comuni della malattia COVID19, con una incidenza globale del 17% (95%CI 13.4-20.9) per i tromboembolismi venosi, con un marcato aumento nei soggetti ricoverati in terapia intensiva (28% vs7%) (Jimenez D et al 2021).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze. Le EBPM o le eparine non frazionate, sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo, possono avere un ruolo nelle varie fasi della malattia.



In particolare le EBPM si collocano:

- nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso secondo le indicazioni registrate;
- nella fase più avanzata (iperinfiammazione), in pazienti ricoverati per trattare fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate;
- nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.

Sono numerosi gli RCT in corso a livello internazionale e nazionale (vedi <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>) che si propongono di dare una risposta ai quesiti appena espressi.

Evidenze disponibili

Studi randomizzati

- *Multiplatform trials ATTACC, ACTIV-4 e REMAP-CAP*: Sono stati recentemente resi disponibili, in forma di *pre-print*, i risultati dell'analisi ad interim di un trial clinico randomizzato multiplatforma, derivante dalla collaborazione tra 3 ampi studi indipendenti internazionali (ATTACC, ACTIV-4 e REMAP-CAP), relativi alla sicurezza e all'efficacia della dose terapeutica rispetto alla dose standard di tromboprolifassi in pazienti ospedalizzati con COVID-19. Nei pazienti con malattia grave (cioè quelli ricoverati in terapia intensiva che ricevevano supporto d'organo, come la ventilazione medica invasiva o terapia con vasopressori), a dicembre 2020, il DSMB ha deciso l'interruzione dell'arruolamento per *futility*. Un'analisi ad interim dei 1.074 soggetti arruolati non aveva, infatti, mostrato alcun miglioramento in termini di giorni liberi da supporto d'organo nei pazienti trattati con anticoagulanti a dose terapeutica rispetto a quelli trattati con dose profilattica (3 vs 5 giorni; AdOR 0.87; 95%CI 0.70-1.08 con una probabilità *a-posteriori* di *futility* del 99.8%) a fronte di un maggior numero di sanguinamenti maggiori (3.1% vs 2.4%). Al contrario, un successivo comunicato stampa di gennaio 2021, annunciava l'interruzione dell'arruolamento di pazienti con malattia moderatamente grave (ricoverati in ospedale ma che inizialmente non richiedevano cure in terapia intensiva o supporto d'organo) per *superiority* dopo che un'analisi ad interim sui 1.772 soggetti arruolati ha rilevato che l'anticoagulazione a dosaggio terapeutico era più efficace della tromboprolifassi standard per quanto riguarda il numero di giorni liberi di supporto d'organo, indipendentemente dal livello di D-dimero basale.
Tali risultati sono nel complesso ancora troppo preliminari per poter stabilire con certezza il dosaggio da utilizzare e solo ulteriori analisi più dettagliate su sottogruppi specifici potranno consentire di stabilire l'utilità di un approccio con dosaggi intermedi/alti in pazienti ricoverati.
- *INSPIRATION Trial*. Il 18 marzo 2021 sono stati pubblicati i risultati dello studio INSPIRATION, uno studio clinico randomizzato controllato, che, con un disegno multifattoriale 2x2 aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di una terapia anticoagulante a dosaggio profilattico standard o a dosaggio intermedio (analisi principale) e della terapia con statine (analisi secondaria non ancora disponibile) rispetto al placebo in soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva per COVID-19. L'outcome primario di efficacia era un endpoint composito di trombosi venosa o arteriosa, ricorso al trattamento con ossigenazione extracorporea (ECMO) o mortalità entro 30 giorni. Un totale di 562 soggetti è stato randomizzato al trattamento con dosi intermedie (enoxaparina, 1mg/kg die) (n = 276) vs dosi profilattiche standard (enoxaparina, 40mg die) (n = 286). L'endpoint primario si è verificato in 126 pazienti (45,7%) nel gruppo a dose intermedia e 126 pazienti (44,1%) nel gruppo della profilassi a dose standard (differenza di rischio assoluto, 1,5% [IC 95%, -6,6%; 9,8%]; OR 1,06 [95% CI, 0,76-1,48]; P = .70). Analogamente, non sono state osservate differenze significative in termini di mortalità, eventi tromboembolici venosi, né di durata del ricovero in terapia. In termini di sicurezza, episodi maggiori di sanguinamento si sono verificati in 7 pazienti (2,5%) nel gruppo a dose intermedia e 4 pazienti (1,4%) nella profilassi a dose standard gruppo (differenza di rischio, 1,1% [CI 97,5% a una coda, da -∞ a 3,4%]; OR 1,83 [CI 97,5% a una coda, 0,00-5,93]), non soddisfacendo i criteri di non inferiorità (P per non inferiorità > .99). La trombocitopenia acuta si è verificata solo nei pazienti assegnati al gruppo a dose intermedia (6 vs 0 pazienti; differenza di rischio, 2,2% [95% CI, 0,4% -3,8%]; P = .01). Questi risultati sono stati recentemente confermati anche nell'analisi dei dati a 90 giorni (*Bikdeli B et al. 2021*).
- *Lemos ACB et al.* Piccolo studio di fase II, randomizzato, in aperto, in cui pazienti con COVID-19 che necessitavano di ventilazione meccanica venivano randomizzati a ricevere enoxaparina a dosaggio terapeutico (n=10) o profilattico (n=10). Nel gruppo di dosaggio terapeutico si è registrato un incremento statisticamente significativo del rapporto PaO2/FiO2 nel tempo, una probabilità maggiore di dismettere la ventilazione meccanica e una più lunga durata di giorni liberi da ventilazione rispetto al gruppo in dosaggio profilattico. A causa delle limitazioni dello studio, condotto in un unico centro su

un numero estremamente esiguo di persone, i risultati ottenuti possono essere considerati solo esploratori.

Studi osservazionali

Di seguito si riportano, in ordine cronologico partendo dal più recente, i principali studi osservazionali pubblicati:

- *Giannis D et al.* (The CORE-19 Registry): registro prospettico in cui sono stati registrati tutti i 4.906 soggetti ospedalizzati nel periodo 1 Marzo-31 Maggio presso il Northwell Health System. Dopo 90 giorni di osservazione post-dimissione, sono state riscontrate le seguenti percentuali di insorgenza di eventi tromboembolici: venosi (VTE: 1.55%), arteriosi (ATE:1.71%). La mortalità per tutte le cause è stata del 4.83% ed i sanguinamenti maggiori dell'1.73%. In un'analisi multivariata la tromboprofilassi post-dimissione si associava ad un'a riduzione del 46% del rischio di eventi tromboembolici (definizione combinata di VTE, ATE, e mortalità per tutte le cause) (OR 0.54; 95%CI 0.47-0.81).
- *Al-Samkari H et al.*: studio di coorte multicentrico condotto in 67 ospedali in US. Nello studio sono stati inclusi 3.239 pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva per COVID-19 nel periodo Marzo-Aprile 2020. Nell'ambito della popolazione generale 204 soggetti (6.3%) hanno sviluppato un evento tromboembolico venoso e 90 soggetti (2.8%) hanno presentato un evento emorragico maggiore. Nell'ambito di 2.809 soggetti inclusi in una *target trial emulation*, 384 (11.9%) avevano ricevuto una terapia anticoagulante precoce (entro 2 giorni dal ricovero in terapia intensiva). Durante un follow-up mediano di 27 giorni (IQR, 15-35), 1.066 soggetti (38.0%) sono deceduti: 179 (46.6%) nel gruppo trattato precocemente con anticoagulanti e 887 (36.6%) nel gruppo non trattato (HR 1.12; 95%CI 0.92-1.35).
- *Tacquard C et al.*: studio retrospettivo in cui sono stati analizzati i dati di tutti i soggetti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva nel periodo marzo-aprile 2020 in 8 ospedali francesi. Tutti i soggetti avevano effettuato profilassi anticoagulante che è stata stratificata a posteriori in dosaggio standard o alto. Rispetto ai 538 soggetti arruolati, 104 pazienti hanno presentato un totale di 122 eventi trombotici con un'incidenza del 22.7% (95%CI 19.2-26.3%). L'utilizzo della profilassi ad alte dosi si associava ad un rischio significativamente ridotto di eventi trombotici (HR 0.81; 95%CI 0.66-0.99) senza un significativo incremento del rischio di sanguinamento (HR 1.11; 95%CI 0.70-1.75%).
- *Di Castelnuovo A et al.*: studio osservazionale retrospettivo in cui sono stati analizzati 2.574 pazienti COVID-19 non selezionati ricoverati in 30 centri clinici in Italia dal 19 febbraio 2020 al 5 giugno 2020. I tassi di mortalità ospedaliera per i pazienti che ricevevano o meno eparina erano rispettivamente pari a 7,4 e 14,0 per 1.000 giorni-persona. Dopo opportuno aggiustamento per il *propensity score*, l'utilizzo di eparina si associava ad un rischio di morte inferiore del 40% (RR 0,60; 95%CI 0,49-0,74). Questa associazione era particolarmente evidente nei pazienti con una gravità della malattia più elevata o una forte attivazione della coagulazione.
- *Martinelli I et al.*: studio di coorte osservazionale condotto in soggetti adulti ricoverati consecutivamente nel periodo Marzo-Aprile 2020. Lo studio ha valutato l'efficacia di diversi dosaggi di EBPM: 1 mg/kg BID per i soggetti ricoverati in terapia intensiva, 0.7mg/kg BID nei reparti a bassa intensità, e 1 mg/kg QD nei reparti ad alta intensità. Al giorno 21, il tasso di incidenza di decesso e progressione clinica erano inferiori nei pazienti trattati con più alte dosi rispetto a quelli con dosaggio standard (RR 0,39, 95%CI 0,23-0,62), analogamente l'incidenza di tromboembolismo venoso era inferiore (rapporto di rischio 0,52, intervallo di confidenza al 95% 0,26-1,05). Un episodio di sanguinamento maggiore si è verificato in 4/ 127 pazienti (3,1%) con un dosaggio elevato di enoxaparina.
- *Motta JK et al.*: Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Western Connecticut su 374 pazienti ha confrontato 2 coorti trattate anticipatamente (*preemptive administration*) con dosi profilattiche (enoxaparina 30 o 40 mg sc al giorno) o con dosi terapeutiche di eparine non frazionate o di EBPM (enoxaparina 1 mg/kg sc 2 volte al giorno oppure 1.5 mg/kg sc 1 volta al giorno opportunamente aggiustate in caso di insufficienza renale oppure dosi più elevate monitorando

l'attività anti fattore-X). In questo caso si è osservata una maggiore mortalità confermata dopo l'aggiustamento per fattori confondenti) che passa dal 14,4% con le dosi profilattiche al 38,7% con le dosi terapeutiche [RR aggiustato= 2.3 95% CI 1.0-4.9 p=0,04].

- *Pesavento R et al.*: analisi retrospettiva di tutti i pazienti COVID-19 ricoverati consecutivamente tra febbraio e aprile 2020. Le emorragie maggiori (MB) e le emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (CRNMB) sono state ottenute dalle cartelle cliniche dei pazienti e sono state giudicate da un comitato indipendente. Dei 324 pazienti reclutati, 240 erano stati trattati con dosi profilattiche e 84 con dosi più elevate di anticoagulanti. L'incidenza di un endpoint composito di emorragie maggiori (MB) e di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (CRNMB) era pari a 6,9 per 100 persone/mese nei pazienti a cui erano state somministrate dosi profilattiche e 26,4 per 100 persone/mese in coloro a cui erano state prescritte dosi più elevate (HR 3,89; 95 % CI, 1,90-7,97). I corrispondenti tassi di mortalità complessiva erano rispettivamente pari a 12,2 e 20,1 per 100 persone / mese.
- *Nadkarni GN et al.* : Uno studio retrospettivo condotto al Mount Sinai di New York ha confrontato gli outcome di mortalità, intubazione o sanguinamenti maggiori in una corte di soggetti stratificati per tipologia di anticoagulante (nessun anticoagulante -AC; anticoagulanti a dosaggio terapeutico e anticoagulanti a dosaggio basso). L'analisi è stata condotta su un totale di 4.389 pazienti: rispetto a nessuna terapia AC (n=1.530; 34,9%), l'utilizzo di AC a dosaggio terapeutico (n=900; 20,5%) e AC a dosaggio profilattico (n=1.959; 44,6%) erano associati a una inferiore mortalità ospedaliera (aHR: 0,53; 95%CI 0,45- 0,62 e aHR: 0,50; 95%CI 0,45-0,57, rispettivamente), e ad un tasso più basso di intubazione (aHR: 0,69; 95% CI 0,51-0,94 e aHR: 0,72; 95% CI 0,58-0,89, rispettivamente). Quando iniziato entro 48 h dal ricovero, non c'era differenza statisticamente significativa tra dosaggio terapeutico (n=766) e profilattico di AC (n=1.860) (aHR: 0,86; 95%CI 0,73 -1,02; p= 0,08). Complessivamente, 89 pazienti (2%) hanno riscontrato un episodio di sanguinamento maggiore: 27/900 (3,0%) nel gruppo a dosaggio terapeutico, 33/1.959 (1,7%) in quello a dosaggio profilattico e 29/1.530 (1,9%) nel gruppo non in trattamento.
- *Hanif A et al.*: uno studio osservazionale retrospettivo su 921 pazienti ricoverati consecutivamente in alcuni ospedali USA ha valutato 4 coorti: pazienti già in trattamento anticoagulante all'ingresso (non viene specificato con quali farmaci), pazienti che hanno iniziato l'anticoagulante a dosi terapeutiche all'ingresso, pazienti che hanno iniziato dosi profilattiche all'ingresso e pazienti che non hanno iniziato una terapia anticoagulante). Lo studio mostra nei soli pazienti intubati che hanno iniziato dosi terapeutiche di un anticoagulante all'ingresso, una riduzione della mortalità rispetto a chi ha iniziato dosi profilattiche (63% vs 86.2%, p <0.0001). Lo studio conferma osservazioni precedenti in cui la presenza di alti livelli di D Dimero all'ingresso ed un maggior picco durante il ricovero correlano con una maggiore mortalità, una maggior probabilità di intubazione o di eventi trombotici.
- *Mattioli M et al.*: uno studio di sicurezza sull'uso di EBPM, effettuato in Italia su 105 pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 (secondo i criteri WHO), ha valutato l'effetto di diversi dosaggi di enoxaparina a 40 mg/die, 80 mg/die e 100 mg/die, selezionati sulla base della funzionalità renale e l'indice di massa corporea, su una popolazione di età media di 73 anni e con malattia grave nel 64% dei casi. Il dosaggio maggiormente utilizzato è stato quello di 40 mg/die (63% della popolazione vs 33% per la dose di 80 mg/die e 4% per la dose di 100 mg/die). Ad un follow-up di 36 gg si è osservata una mortalità complessiva del 21%, stratificando per età (<85 anni e >=85 anni), la mortalità è stata rispettivamente del 13% e 40% (p=0.002). A fronte di un aumento di mortalità con l'aumentare dell'età non si è registrato un aumento di rischio emorragico nelle due fasce di età (<85 aa e >=85 anni). Complessivamente sono stati osservati un evento trombotico e 2 eventi di sanguinamenti maggiori. Non si sono registrati eventi di mortalità per emorragia.
- *Paolisso P et al.*: Uno studio retrospettivo, condotto in Italia (Ospedale S. Orsola di Bologna) dal 1° marzo al 10 aprile 2020, ha indagato l'effetto dell' enoxaparina su 450 pazienti ospedalizzati per COVID-19, confrontando la mortalità intraospedaliera per tutte le cause nei pazienti trattati con dosaggio

standard di EBPM per la profilassi di TVP (enoxaparina 40-60 mg/die, 361 pazienti) rispetto a una dose terapeutica "intermedia" (enoxaparina 40-60 mg/bid, 89 pazienti), trattati per 7 giorni. I pazienti inclusi non mostravano differenze significative fra i due gruppi di trattamento per le principali caratteristiche demografiche al basale e per gravità della malattia [definita come SpO₂<93% a riposo; PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg]. Il dosaggio intermedio di EBPM è stato associato ad una mortalità intraospedaliera per tutte le cause più bassa rispetto a quella osservata con la dose standard (5.8% vs. 18.8%, p = 0.02). Il vantaggio a favore del dosaggio intermedio di EBPM è rimasto statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento osservati fra i due gruppi (età, ipertensione, valore di emoglobina, rapporto PaO₂/FiO₂, somministrazione di idrossiclorochina e tocilizumab, +11.5% e +13.7% rispettivamente per i due farmaci nel gruppo a dose intermedia) [OR= 0.260, 95% CI 0.089 - 0.758, p=0.014)].

- *Paranjpe S et al.*: Un studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Mount Sinai Health System di New York su 2.773 che confronta la somministrazione di anticoagulanti (orali, SC o EV) vs la non somministrazione di anticoagulanti in pazienti ricoverati che, pur non mostrando una differenza nella mortalità intraospedaliera, mostra una riduzione del rischio di morte in chi viene sottoposto a trattamento anticoagulante per periodi prolungati [HR aggiustata 0.86/die; 95% CI: 0.82-0.89; P < .001]. Lo studio evidenzia un modesto aumento di eventi emorragici con una maggiore incidenza nei pazienti ventilati e conclude affermando che la scelta della strategia terapeutica dovrà essere fatta considerando le caratteristiche del singolo paziente.
- *Tang N et al.* Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO₂<93% a riposo; PaO₂/FiO₂ <300 mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score > 4) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservata un maggior numero di eventi avversi emorragici. Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc).

Revisioni sistematiche e meta-analisi

- *Parisi R et al.*: meta-analisi su 25.719 pazienti COVID-19 ospedalizzati condotta per valutare l'associazione degli anticoagulanti e il loro dosaggio con la mortalità ospedaliera per tutte le cause nei pazienti COVID-19. L'uso di anticoagulanti è risultato associato a una riduzione del 50% del rischio di mortalità ospedaliera (RR 0,50, 95%CI 0,40-0,62; I²: 87%). Entrambi i regimi anticoagulanti (a dosaggio terapeutico e profilattico) hanno ridotto la mortalità ospedaliera per tutte le cause, rispetto all'assenza di anticoagulanti. In particolare nei pazienti in terapia intensiva, il regime terapeutico anticoagulante era associato a un ridotto rischio di mortalità ospedaliera (RR: 0,30, IC 95%: 0,15-0,60; I²: 58%) rispetto a quello profilattico. Tuttavia, il primo era anche associato a un rischio più elevato di sanguinamento (RR: 2,53, IC 95%: 1,60-4,00; I²: 65%). Gli autori concludono che l'uso di anticoagulanti, principalmente eparina, ha ridotto la mortalità per tutte le cause nei pazienti COVID-19 durante il ricovero. A causa del rischio più elevato di sanguinamento associato all'utilizzo di dosi terapeutiche, l'uso di dosaggi profilattici di anticoagulante è probabilmente da preferire nei pazienti COVID-19 non critici.

Gli studi descritti, seppur con possibili *bias* di confondimento rispetto alle caratteristiche basali e alle terapie concomitanti, e su casistiche non esattamente sovrapponibili, ma prevalentemente su pazienti gravi, mostrano un vantaggio, in termini di riduzione di mortalità, per le EBPM. In merito alla scelta del dosaggio da

utilizzare, le prime evidenze da ampi studi randomizzati sembrano supportare, almeno nei soggetti con patologia grave, l'utilizzo di un regime di profilassi standard rispetto a dosaggi intermedi/terapeutici. Sembra però evidente come la scelta della dose di anticoagulante non sia da definire a priori, ma debba essere fatta considerando un bilancio fra i benefici ed i rischi nel singolo paziente.

Linee guida di raccomandazioni internazionali e nazionali

Le principali linee-guida di trattamento raccomandano l'utilizzo della profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati. Di seguito si riportano le principali raccomandazioni:

- **National Institutes of Health (NIH):**
 - Per i pazienti non ospedalizzati con COVID-19, la terapia anticoagulante non deve essere iniziata per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) o della trombosi arteriosa a meno che non vi siano altre indicazioni (AIII).
 - Gli adulti ospedalizzati con COVID-19 dovrebbero ricevere la profilassi TEV secondo lo standard di cura per gli altri adulti ospedalizzati (AIII).
 - Al momento non ci sono dati sufficienti per esprimere raccomandazioni a favore o contro l'uso di trombolitici o di anticoagulanti a dosi intermedie/terapeutiche per la profilassi di TEV in pazienti COVID-19 ospedalizzati al di fuori di un trial clinico.
 - Non è raccomandata la continuazione della profilassi del tromboembolismo venoso dopo la dimissione ospedaliera (AIII).
- **American Society of Hematology (Cuker A et al. Blood Adv 2021):**
 - il panel suggerisce di utilizzare anticoagulanti a dosaggio profilattico rispetto al dosaggio intermedio/terapeutico in tutti i pazienti con malattia critica correlata a COVID-19 che non hanno TEV sospetta o confermata (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nell'evidenza sugli effetti).
 - il panel suggerisce di utilizzare anticoagulanti a dosaggio profilattico rispetto al dosaggio intermedio/terapeutico in tutti i pazienti con malattia acuta correlata a COVID-19 che non hanno TEV sospetta o confermata (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nell'evidenza sugli effetti).
- **American College of Chest Physicians (CHEST) (Moore LK et al. CHEST Journal 2020):** in assenza di controindicazioni tutti i soggetti adulti con patologia acuta in atto dovrebbero ricevere una tromboprofilassi anticoagulante, preferendo l'utilizzo di EBPM o fondaparinux rispetto all'utilizzo dell'eparina non frazionata.
- **International Society on Thrombosis and Haemostasis (Spyropoulos AC et al. J Thromb Haemost. 2020):** Nei soggetti non ospedalizzati viene raccomandata una strategia universale di tromboprofilassi di routine preferibilmente con EBPM a dose standard (rispetto a UFH) dopo un'attenta valutazione del rischio di sanguinamento. Nei soggetti ospedalizzati la profilassi con EBPM deve sempre essere avviata prevedendo il ricorso a dosaggi intermedi in caso di fattori di rischio (es. obesità).
- **Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET) (Marietta M et al. Blood Transfus 2020):** L'uso di EBPM, UFH o fondaparinux alle dosi indicate per la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) è fortemente consigliato in tutti i pazienti ospedalizzati COVID-19. La tromboprofilassi deve essere somministrata per l'intera durata della degenza ospedaliera e dovrebbe essere mantenuta anche a casa per 7-14 giorni dopo la dimissione dall'ospedale o nella fase preospedaliera, in caso di fattori di rischio di TEV preesistenti o persistenti (es. mobilità ridotta, indice di massa corporea (BMI) > 30, precedente TEV, cancro attivo, ecc.). L'uso di EBPM a dose intermedia (cioè, enoxaparina 4.000 UI per via sottocutanea ogni 12 ore) può essere preso in considerazione su base individuale in pazienti con molteplici fattori di rischio per TEV (cioè, BMI > 30, precedente TEV, cancro attivo, ecc.).

Riferimenti bibliografici

- Al-Samkari H. Finding the Optimal Thromboprophylaxis Dose in Patients With COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1613-1615. doi: 10.1001/jama.2021.4295. PMID: 33734290.
- Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, et al; STOP-COVID Investigators. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 26:M20-6739. doi: 10.7326/M20-6739. Epub ahead of print. PMID: 33493012; PMCID: PMC7863679.
- Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate vs Standard-dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to ICU: Ninety-day Results from the INSPIRATION Trial. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 17. doi: 10.1055/a-1485-2372. Epub ahead of print. PMID: 33865239.
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763. PMID: 33560401; PMCID: PMC7869684.
- Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: the Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost*. 2021 Jan 7. doi: 10.1055/a-1347-6070. Epub ahead of print. PMID: 33412596.
- Enoxaparina RCP:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- Giannis D, Allen S, Tsang J, et al. Post-Discharge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients: The CORE-19 Registry. *Blood*. 2021 Apr 6:blood.2020010529. doi: 10.1182/blood.2020010529. Epub ahead of print. PMID: 33824972; PMCID: PMC8032474.
- Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann Hematol*. 2020 Oct;99(10):2323-2328. doi: 10.1007/s00277-020-04216-x. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32808105; PMCID: PMC7430929.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04216-x>
- Iba T, et Al. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf>
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359-366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32977137; PMCID: PMC7503069.
- [Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies](#)
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SIS-ET). *Blood Transfus*. 2020 May;18(3):167-169.
- Martinelli I, Ciavarella A, Abbattista M, et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with Covid-19. *Intern Emerg Med*. 2021 Jan 3:1–7. doi: 10.1007/s11739-020-02585-9. Epub ahead of print. PMID: 33389568; PMCID: PMC7778858.
- Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug 13:1–7. doi: 10.1007/s11239-020-02243-z. Epub ahead of print. PMID: 32794132; PMCID: PMC7426007.
- McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926>

- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020 Sep;158(3):1143-1163.
- Motta JK et al. Clinical Outcomes With the Use of Prophylactic Versus Therapeutic Anticoagulation in COVID-19. *Crit Care Explor*. 2020 Dec 16;2(12):e0309. doi: 10.1097/CCE.0000000000000309. PMID: 33354679; PMCID: PMC7746209.
- Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1815-1826. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32860872; PMCID: PMC7449655.
- Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, et al. Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 6;11:1124. doi: 10.3389/fphar.2020.01124. PMID: 32848743; PMCID: PMC7424043.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01124/full>
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 7;76(1):122-124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. Epub 2020 May 6. PMID: 32387623; PMCID: PMC7202841.
<https://www.onlinejacc.org/content/accj/76/1/122.full.pdf>
- Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A, et al. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Apr 13. doi: 10.1055/s-0041-1726034. Epub ahead of print. PMID: 33851386.
- Pesavento R, Ceccato D, Paschetto G, et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: The Padua province experience. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2629-2635. doi: 10.1111/jth.15022. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32692874; PMCID: PMC7404507.
- REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. medRxiv 2021.03.10.21252749; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749>
- REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. Press Release. Results of interim analyses of Anticoagulation Domain (multi-platform RCT with ATTACC and ACTIV4 trials).
https://static1.squarespace.com/static/5cde3c7d9a69340001d79ffe/t/6013892709de942b53f6e3da/1611893037749/mpRCT+interim+presentation_v21-slides+22+and+23+corrected.pdf
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865.
- Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al; French Working Group on Perioperative Hemostasis. Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Chest*. 2021 Jan 16:S0012-3692(21)00047-7. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.017. Epub ahead of print. PMID: 33465342; PMCID: PMC7832130.
- Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1903-1921. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.035. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33741176; PMCID: PMC7963001.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768>
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.